

1 序文

1.1 目的及び適用の範囲

この文書は、医薬品添加剤製造業者（以下「製造業者」とする）のために、適切な製造管理及び品質管理に関する基準（GMP）の適用範囲並びにポイントを明確にするものである。この基準は医薬品に使用されることを目的とした添加剤の製造業者に適用される。品質マネジメントシステムを含む GMP の要求事項は、バッチ及び連続製造工程の双方に適用される。この基準は、監査者及び製造業者双方に、医薬品添加剤製造に用いられている施設及び管理が適切であるかどうか、また医薬品添加剤が目的とする品質を有し、目的用途に適しているかどうかを確認するために有用である。専門的な用途に使用される特定の医薬品添加剤の製造には、要求事項が追加されることがある。

1.2 基本的な考え方

1.2.1 基準の取扱い

医薬品添加剤は多様で、医薬品用途以外にしばしば使用される。製造業者は、この基準を自社の製品や工程（例えば、バッチもしくは連続製造工程）へどのように適用するかを検討すること。医薬品添加剤は非常に多様なため、この基準の幾つかの要求事項は、特定の製品や製造工程には適用することができないこともある。

1.2.2 適用

この基準は、医薬品添加剤の製造に必要な条件を規定するが、薬事に関する法律及び医薬品 GMP の規定を適用される医薬品添加剤にあつては、この基準に優先して薬事に関する法律及び医薬品 GMP の規定を適用すること。

1.3 文書構成

この基準は、世界保健機関（WHO）の添加剤に関する GMP ガイドライン、IPEC Good Manufacturing Practice Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients 2001、IQA PQG PS9100:2002 Pharmaceutical Excipients 並びに国際標準化機構（ISO）により策定された国際品質マネジメントシステム要求事項にある、現状の GMP 原則の概念をまとめた IPEC-PQG 合同 GMP ガイド 2006 を参考にしたものである。第3項の一般的ガイダンスは医薬品添加剤の製造に適用する GMP の概要及び適用のポイントを規定している。第4項から第8項までは、医薬品添加剤製造に適した GMP の実施に関する基準である。例えば、これらの項は医薬品添加剤の汚染を制限するための指標を推奨している。特定の医薬品添加剤への特有な要求事項は記載していない。製造業者は自社の製品及び工程に適用するために、これらの取組みを行うこと。

2 定義

別紙 定義及び用語集 参照

3 一般的ガイダンス

3.1 医薬品添加剤

「医薬品添加剤」とは、医薬品を製剤化するに際して、安定性、安全性又は均質性を保持し、また、その製剤の特徴に応じて、溶解促進、徐放化等の目的で添加される物質をいう。

3.2 医薬品添加剤 GMP 自主基準の実施

この基準は、医薬品添加剤の品質確保のために、必要な自主規制を行うと共に、医薬品添加剤をしてより高度の医薬品開発への対応を可能ならしめ、もって保健衛生の向上を図ることを目的とする。医薬品添加剤の GMP で重要なことは、製品の完全性の保証、製品の汚染の防止、記録の保管の保証をすることである。

医薬品添加剤の製造管理及び品質管理については、初期の製造段階から工程が進行するに従って段階的に管理し、医薬品添加剤の品質に重大な影響を与える工程以降から重点的に行うものとし、この基準に基づく管理を実施する時点を規定しておくこと。

リスク分析及び工程の十分な知識に基づく判断により、どの工程から GMP を実施するか決定すること。

4 品質マネジメントシステム

4.1 一般要求事項

この項は、医薬品添加剤の製造に適用する品質マネジメントシステムのこの基準における包括的原則を示したものである。製造業者は、医薬品添加剤の品質を保証するために必要な品質マネジメントのプロセスを明確にすること。

品質に影響を及ぼす製造、試験又はその他の業務が外部に委託される場合においても、品質に対する責任は製造業者にあるので、製造業者は管理項目を明確にすること。(7.4.2 購買情報 参照)

4.2 文書化に関する要求事項

4.2.1 一般

製造業者は、品質マネジメントシステムの要求事項に対応した文書及びデータを管理するためのシステムを持つこと。

4.2.2 品質のマニュアル

製造業者は、品質マネジメントシステム、品質方針及びこの基準にある適切な GMP を適用することのコミットメントを記載した品質のマニュアルを作成すること。

このマニュアルには、品質マネジメントシステムの適用範囲、品質マネジメントシステムの手順を補うための参照情報及び品質マネジメントシステムのプロセス間の相互関係に関する記述を含めること。

なお、上記の事項は必ずしも一つのマニュアルに記載することを求めるものではない。

4.2.3 文書管理

製造業者は、品質マネジメントシステムの一部である外部文書を含めて管理文書の識別、収集、分類、保管、維持及び廃棄の手順を確立し、維持すること。

製造業者は、手順を文書化し、実施し、維持すること。また、手順の承認、改訂、配布に関して適切な管理を行うこと。これらの管理により、全ての作業区域で最新の手順が適用され、旧版の文書は回収されていることを保証すること。

文書の作成及び改訂をするときは、所定の部署に発行する前に、あらかじめ指定した者が照査及び承認すること。製品の品質に影響を及ぼす文書は、品質部門が照査し、承認すること。(5.5.1 責任及び権限 参照)

最新の文書であることを容易に識別するために、管理文書には固有の識別記号、発行日及び改訂版数を記載することが望ましい。文書発行の責任部門を明確にすること。文書の改訂をするときは、改訂内容及び改訂理由を文書に記載すること。

電子文書は上記の文書管理システムの要求事項に適合すること。文書に電子署名が用いられる場合は、手書き署名の場合と同等のセキュリティーが保てるように管理すること。電子文書及び署名は、法規制の要求事項を満たす必要がある。

4.2.4 記録の管理

製造業者は、記録の識別、収集、分類、保管、維持及び廃棄の手順を確立し、維持すること。

要求事項への適合及び品質マネジメントシステムの効果的運用の証拠を示すために、記録を作成し、保管すること。記録は読みやすく、識別可能であること。業務を委託する場合は、委託先の品質データも記録に含めること。

記録の記入は、明瞭で消えることがなく、作業実施直後に（実施順に）行い、記入者が署名又は捺印し、日付を記載すること。記入の修正は、元の記入を見えるように残し、署名又は捺印し、日付を記載すること。

記録の保管期間は、医薬品添加剤の品質保証期間又はリテスト期間に対して適切な期間であること。また、容易に検索可能な方法で、劣化や損傷を最小にする適切な環境の施設内に保管すること。

4.3 変更の管理

製造業者は、製品の品質に影響を及ぼすおそれのある変更について評価し、承認するための手順を確立し、維持すること。

例えば、以下のような変更が含まれる。

- ・原料又は資材及びこれらの供給元
- ・原材料等の規格
- ・試験方法
- ・製造設備及び分析機器
- ・製造工程
- ・製造場所

品質部門は、変更の承認に対して責任と権限を持つこと。医薬品添加剤の品質に影響を及ぼす製造及び工程管理手順の変更については、顧客及び必要ならば規制当局に通知すること。(7.2.3 顧客とのコミュニケーション 参照)

5 経営陣の責任

5.1 経営陣のコミットメント

上級経営陣は、顧客満足及び適切な法規制並びにこの基準の遵守の重要性を組織内に周知すること。これは、品質方針及び品質目標の設定を通して達成すること。文書化された品質目標の進捗は、定期的に照査すること。

5.2 顧客重視

顧客の要求事項を決定し、これに適合させることが上級経営陣の責任である。

製造業者は、顧客又はその代理人が品質マネジメントシステム、製造工程、構造設備等を確認するために実地又は書面による監査を行うことを認めることが望ましい。

5.3 品質方針

上級経営陣は、企業の品質方針へのコミットメントを明示し、それが組織内で履行されることを保証すること。品質方針は、品質マネジメントシステムの継続的改善を補うものであること。経営陣は、会社の品質方針の展開に参画し、その展開、維持に必要な資源を提供すること。

5.4 計画

5.4.1 品質目標

上級経営陣は製造業者として、その能力を維持して改善するために、GMP 遵守の品質目標を設定すること。品質目標は組織全体に展開し、測定可能でかつ品質方針と整合がとれていること。

5.4.2 品質マネジメントシステムの計画

上級経営陣は、この基準の規定に適合するために適切な資源を提供すること。GMP 遵守のために必要な資源を特定するためのプロセスを設けること。社内の職員、顧客、規制当局又は外部の委託業者による監査に基づく指摘事項等を踏まえた評価及びこの基準は、必要な資源の特定のために用いられること。

上級経営陣は、変更が計画され実施されたときに、品質マネジメントシステムが正しく維持されていることを保証すること。

5.5 責任、権限及び情報交換

5.5.1 責任及び権限

上級経営陣は、責任及び権限を明確に定め、組織全体に周知すること。

以下の事項は、製造部門から独立している品質部門の責任とすること。

- ・品質上重要な作業を規定通り行われていることを保証すること。
- ・品質上重要な原材料の供給者を認定すること。
- ・原料、資材、中間体及び製品の合否判定を行うこと。
- ・逸脱がないことを確認するために、製造記録の照査を行うこと。逸脱があった場合は、それを十分に調査すること。
- ・品質に影響を及ぼすおそれのある工程、規格、製造方法及び試験方法の変更（4.3 変更の管理 参照）の照査及び承認、並びに異常及び苦情の調査に関わること。
- ・医薬品添加剤が製造委託業者において製造、加工又は保管されている場合でも、その合否判定の責任を持つこと。
- ・品質マネジメントシステムの内部監査計画を作成し、実施すること。

適切な管理（例えば、内部監査、教育訓練及び文書化）が行われる場合、製造業者は、幾つかの品質部門の業務を他の職員に委託してもよい。業務ごとの組織図は会社の上級経営陣との関連と同様に部署間の関連を示すこと。組織図に示された職位の職員に関しては、職務内容を明確にしておくこと。

5.5.2 管理責任者（製造管理者）

製造業者は、この基準の項目を適切に実施するために十分な権限をもつ管理責任者を任命すること。管理責任者は、品質マネジメントシステムへの適合性について、顧客及び法規制の要求事項の変更を含め、定期的に上級経営陣に報告すること。

5.5.3 内部の情報交換

製造業者は、組織全体に GMP 及び法規制の要求事項、品質方針、品質目標及びそれを達成するための手順を伝達する適切なシステムを設けること。品質マネジメントシステムの有効性に関する情報交換も行うこと。

上級経営陣は、手順書に従って製品回収のような品質上重要な状況について適時報告を受けること。

5.6 マネジメントレビュー

5.6.1 一般

上級経営陣は、組織が継続してこの基準に適合していることを確認するために、品質マネジメントシステムについて定期的にレビューを行うこと。レビューは記録され、その中に品質マネジメントシステムへの改善及び変更の必要性に関する評価を含めること。

5.6.2 マネジメントレビューへのインプット

マネジメントレビューする事項には、例えば以下のような内容を含めること。

- ・内部及び外部監査の結果
- ・会社の業務に関する顧客からのフィードバック
- ・製品の適合性及びプロセスの実施状況

- ・前回のマネジメントレビューに基づき実施した事項
- ・顧客からの苦情
- ・是正措置又は予防措置の状況
- ・品質マネジメントシステムに影響を及ぼす可能性のある変更

5.6.3 マネジメントレビューからのアウトプット

マネジメントレビューでは、品質マネジメントシステムの改善、並びに顧客及び法規制の要求事項への製品の適合性の改善のための機会及び必要な資源を特定すること。推奨事項及び実施された事項について記録を作成すること。

6 資源の運用管理

6.1 資源の提供

品質マネジメントシステムを実施し、維持して改善するためにこの基準の方法に従い、医薬品添加剤を製造、包装、試験、保管及び出荷するための適任者及び資源（例えば、装置、原材料及び構造設備）が十分であること。

6.2 人的資源

6.2.1 一般

医薬品添加剤の品質に影響を及ぼす作業を行う職員は、割り当てられた仕事について適切な教育、訓練を受け、適切な経験があること。

6.2.2 能力、認識及び教育訓練

製造業者は、品質に影響を及ぼす作業に従事する職員に対して、必要な教育訓練を提供するための手順を確立し、維持すること。教育訓練記録は適切に維持すること。教育訓練には、職員が行う特定業務及び職員の役割に関係する GMP を取り入れること。職員が該当する GMP の原則を継続して理解するために、責任者は適切な頻度で GMP 教育訓練を行うこと。経営陣は、原材料等を取り扱う職員に対して、医薬品添加剤の汚染の防止に必要な予防措置を理解させるために、適切で継続的な衛生教育を確立すること。

教育訓練計画は、手順からの逸脱が顧客の製品の品質に影響を及ぼすことを職員に理解させるものであること。

6.2.3 職員の衛生

医薬品添加剤の汚染を防止するために必要に応じて頭、顔、手指、腕のカバーやその他の作業服を着用すること。アクセサリやその他の落ちやすいものはポケットの中のものも含めて取り除くか、カバーをすること。許可された職員だけが、入室可能な制限区域として区画された建物や施設の領域に入ることができるようにすること。

職員は適切な衛生管理と健康管理を実施すること。医薬品添加剤の安全性、品質に悪影響を及ぼす可能性のある疾病、又は外傷（診察又は責任者の観察による）のある者は、その状態が改善するか、責任者によって医薬品添加剤の安全性と品質に影響を及ぼさな

い状態と決定されるまで、原料、資材、中間体、最終製品に直接触れないこと。職員は、医薬品添加剤に悪影響を及ぼす可能性のある健康状態を責任者に報告するように指導を受けること。

食品、飲料、個人用医薬品、タバコ又はその他の製造作業に不必要な品物は作業区域に持ち込まないこと。

6.3 構造設備等

構造設備等については、医薬品添加剤の品質を保証し、汚染を避けるために、GMP の原則に従って管理、操作、清掃、維持すること。(医薬品添加剤の品質に重要なじんあいの管理、微生物管理及び水質の管理を含む。)

6.3.1 建物及び設備

特に医薬品添加剤が作業所内の空気に曝されるところでは、製造工程と設備を設計する際に汚染の防止を考慮すること。医薬品添加剤の製造、加工、包装、試験又は保管のための建物及び設備は適切に維持し、加工のタイプに適した清掃、保守及び正しい操作に適した大きさ、構造及び設置場所であること。感作性や毒性の強い製品（例えば、除草剤、殺虫剤等）に関連する製造工程では、専用の設備の設置、又は医薬品添加剤の製造とは別途な装置を使用すること。これが不可能な場合には、交叉汚染を避けるために適切な措置（例えば、洗浄、不活化）を行うこと。これらの措置の有効性を明らかにすること。原料、資材、中間体及び試験に適切な設備があること。

6.3.2 装置

医薬品添加剤の製造、加工、包装、試験又は保管のための装置は適切に維持し、加工のタイプ（例えば、バッチもしくは連続製造工程）に応じて、清掃、保守及び正しい操作に適した大きさ、構造及び設置場所であること。機能が目的に適したものであることを確認するため、事前に装置の試運転を行うこと。装置が屋外にある場合には、医薬品添加剤の品質に対する環境からのリスクを最小にするために適切な管理（例えば、閉鎖系システム内での加工）を行うこと。

6.3.2.1 装置の構成

処理工程における装置の接触面は、医薬品添加剤の品質を変化させないように反応、混入、吸収をしない材質にすること。潤滑油や冷却剤のような物質は、原料、資材、中間体、又は製品と接触しないようにすること。接触する可能性がある場合には、食品用途に適した物質を利用すること。遠心機のバッグの取り外し、輸送ホースの使用（特に粉末の移送に用いる）、乾燥機やポンプの操作のような作業において、作業者が直接触ることによる汚染を最小限にするように装置を設計すること。移送及び処理工程の機器の衛生面の設計を評価すること。可動部分のある設備は汚染のリスクを管理するためのシールやパッキング材が適切であるかについて評価すること。

6.3.2.2 装置のメンテナンス

手順を定め、医薬品添加剤の製造、加工、包装、試験又は保管に用いる重要な機器の維持・管理をすること。品質上重要な装置の使用と保守の記録があること。これらの記録は、設備運転記録、コンピュータのデータベース又はその他の適切な文書の形式で記録にすることができる。

6.3.2.3 コンピュータシステム

医薬品添加剤の品質に影響を及ぼす可能性があるコンピュータシステムは、操作・保守及びコンピュータソフトウェア・ハードウェアあるいはデータへの不正アクセスや変更を防ぐために以下のような適切な管理を行うこと。

- ・装置とソフトウェアが目的どおりに機能するシステムと手順
- ・適切な間隔で装置を点検する手順
- ・プログラムとファイルのコピーなどの適切なバックアップ又はアーカイブシステムの保有
- ・変更を検証し、文書化して、責任者によってのみ行われていることの保証

6.3.3 ユーティリティー

医薬品添加剤の品質に影響を与える可能性のある製造、保管又は原材料等の輸送に使用されるユーティリティー（例えば、窒素、圧縮空気、蒸気等）を評価して汚染や交叉汚染のリスクを管理するための適切な処置をとること。

6.3.4 製造用水

医薬品添加剤の製造に使用される水は、目的とする用途に適した品質であることを証明すること。

正当な理由がない限り、工程用の水は少なくとも、水道法に基づく水質基準又は世界保健機構（WHO）の飲料水水質ガイドラインに適合すること。

上記の規格が医薬品添加剤の品質を保証するのに不十分であり、より厳しい化学的・微生物学的水質規格が求められる場合には、物理的・化学的特性、生菌数、特定微生物及びエンドトキシンのうち必要な事項について適切な規格を設定すること。

製造業者が、工程で使用する水に対して、水質を確保するために処理を行う場合には、その処理工程を検証し、適切な管理値によりモニターを行うこと。

医薬品添加剤と接触する水は、医薬品添加剤の汚染リスクの管理での問題が生じないシステムとして常に加圧下（又は逆流を防止する手段の下）で供給すること。

6.4 作業環境

製造時に医薬品添加剤が作業所内の空気に曝される場合には、汚染を最小にするために適切な環境を整えること。製造業者はその環境を維持するために適切な管理を行うこと。

6.4.1 空調システム

医薬品添加剤の品質を確保するために空調システムを導入する場合には、製造業者はその有効性を証明すること。

医薬品添加剤製造設備の空調システムは、交叉汚染を防止するように設計すること。同じ医薬品添加剤を取扱う専用区域では、排気の一部を同じ区域内で再循環することは許容される。共用区域で、特に数種の製品を同時に取扱う場合には、交叉汚染の可能性についてシステムの妥当性を評価すること。

6.4.2 環境の管理

環境の管理は、汚染、熱、空気や光曝露による劣化を避けるために必要になることがある。必要な予防対策は、工程の段階に応じて適切に実施すること。

製品の品質を保証するために工程の一部で特別な環境（例えば、不活性気体、遮光）が必要な場合は、常にモニターすること。不活性気体を使用する場合は、不活性気体を原料として扱うこと。特別な環境が保てなかった場合、それが医薬品添加剤の品質に影響のないことを示すために十分な証拠や適切な根拠を文書化すること。このような環境に対する配慮は医薬品添加剤の精製工程以降に、より重要となる。

6.4.3 清掃及び衛生管理

医薬品添加剤の製造設備の設計では、適切な清浄度は重要な事項である。医薬品添加剤の製造、加工、包装、又は保管に使用される建物は、工程（例えば、開放系・閉鎖系）に応じて、適切に清潔で衛生的な状態を維持すること。

清潔で衛生的な状態の維持が医薬品添加剤の品質に欠かせない箇所については、手順書に清掃スケジュール、方法、建物や設備の清掃に用いる道具、薬剤についての適切な記載をするとともに清掃及び衛生管理の責任者を定めること。これらの手順に従い清掃し、その記録をつけること。

廃棄物は適切な時期に適切な方法で分別して処分すること。廃棄物が速やかに処分されない場合には、適切に識別すること。

6.4.4 防虫管理

建物には、げっ歯類、鳥類、昆虫、他の害虫の侵入がないようにすること。

一部の原料、特に植物には、げっ歯類や他の動物の汚物あるいは侵入のような避け難い汚染の可能性がある。製造業者は、保管区域でのそのような汚染や侵入の増加や工場の他の区域への拡散を防ぐために適切な管理方法をとること。

6.4.5 照明

清掃、保守及び適切な作業をしやすくするために十分な照明を設けること。

6.4.6 排水

医薬品添加剤が環境に直接曝される区域では、排水管は適切な大きさとし、下水管に直接接続している場合には、逆流を防ぐために空気遮断、又は他の機械装置を設けるこ

と。

6.4.7 手洗設備及び便所

適切な手洗設備には、水又は必要に応じて温水、石けん又は洗剤、エアドライヤー又は使い捨てタオルを備え、便所は清潔で作業区域から分離し、容易にアクセスできること。必要に応じて、シャワーや更衣のための設備を設けること。

7 製品実現

7.1 製品実現の計画

製造業者は、製品の製造に必要なプロセスや管理について計画し、構築すること。これらの計画及び管理は、製品の製造に使用される製造工程、医薬品添加剤の規格、施設及び設備に適したものであること。適切なプロセスと管理の計画における重要な点は、必要に応じて次の事項を含めること。

- ・適切な規格、サンプリング計画、試験及び出荷手順を含め、医薬品添加剤及び品質上重要な原材料についての文書化された試験プログラム
- ・これらの計画が意図したとおりに実現されていることを示す証拠を提供し、トレーサビリティを実証することができる（7.5.3.1 トレーサビリティ 参照）記録の作成と管理（4.2.4 記録の管理 参照）
- ・これらの計画を実行するための資源の提供
- ・汚染を最小限にするための環境及び衛生管理プログラム

7.2 顧客関連のプロセス

7.2.1 製品に関する要求事項の明確化

製造業者は、医薬品添加剤の品質、表示、配送に関する顧客の要求事項を明らかにすること。追加の要求事項が顧客に特有なものか、法律又は法規制（例えば、薬局方の各条）に関するものかについて、両方で合意すること。顧客からの要求事項ではなくても、特定又は意図された用途に対して必要な条件であることが知られている場合には考慮すること。

7.2.2 製品に関する要求事項のレビュー

製造業者と顧客は供給の開始までに、7.2.1で確認された要求事項に相互に合意すること。製造業者は、相互に合意した医薬品添加剤の規格に適合する製造工程の能力と施設を持つこと。7.2.1で明確にされた要求事項が変更される場合には、変更品が供給されるまでにもう一度評価すること。

7.2.3 顧客とのコミュニケーション

顧客との正確かつ適切なコミュニケーションを図るための規定を設けること。規格書等適切に管理すること。顧客からの問い合わせ及び苦情は文書化すること。重要な変更（4.3 変更の管理 参照）は顧客に通知すること。

7.3 設計・開発

ISO 9001 には設計及び開発活動の管理を確実にを行うための要件が含まれている。そのような活動は、ISO 9001 の要求事項に従うことが推奨される。新医薬品添加剤や製造工程の設計並びに開発期間中は、必ずしもこの基準を完全に適用できるとは限らない。ただし、医薬品に使用することが意図されている開発ロットは、この基準に基づき製造すること。

7.4 購買

7.4.1 購買プロセス

製造業者は、品質上重要な原材料及びサービスの供給者（例えば、外部試験検査機関等）の選定及び承認のシステムを持つこと。品質部門による供給者の承認には、供給者が合意した要求事項に一貫して合致する適切な根拠があることを確認すること。これには供給者の定期監査が必要になる場合がある。これらの活動の記録を保管すること。品質上重要な原材料は品質部門により承認された供給者から、合意した規格に基づき購入すること。

7.4.2 購買情報

購買情報には、医薬品添加剤の品質に重大な影響を及ぼす場合、注文する原材料又はサービスに例えば以下の内容を含めること。

- ・原料及び包装仕様を追跡できる識別情報（例えば、名称、タイプ、クラス、様式、グレード、項目コード番号等）
- ・包材等の図面、製造工程図、検査項目及びその他関連技術データ
- ・該当する外部試験検査機関等では、この基準の関連する項目を順守していること
- ・品質上重要な原材料では、重要な影響を及ぼすと思われる変更は原材料の供給者から製造業者に通知する旨の陳述

7.4.3 購買製品の検証

品質上重要な原材料の承認並びに出庫に関する手順を定めること。品質上重要な原材料は、区分保管して合格するまで使用しないこと。効果的な区分保管は、適切な識別ラベル、表示、その他マニュアルの文書システムにより構築可能である。物理的な在庫管理の代わりにコンピュータシステムを用いて保管及び在庫管理を行う場合、未許可の原材料が使用できない管理システムであること。

パイプラインを通して供給される原材料を区分保管することはできない。これらの場合、製造業者は供給者と規格に不適合な原材料については通知する契約を締結すること。

汚染及び交叉汚染を防止するよう作成された手順に従い、サンプリングを実施すること。医薬品添加剤の生産において使用される品質上重要な原材料は、使用前に試験又は検証を行うこと。検証では、供給者の試験成績書の入手とその確認、実行可能であれば、少なくとも確認試験を含めること。新規の供給者については、希に又は1回限りで実施

する試験と日常的に実施する試験を分けて計画すること。

バルク輸送では、原材料の純度並びに汚染のないことを保証するために追加の管理を行うこと（例えば、専用タンク、不正開封防止シール、洗浄証明書、分析試験、供給者の監査）。これらの手順、活動及び結果を記録すること。

7.5 製造及びサービス提供

7.5.1 製造及びサービス提供の管理

管理された状態で製造を行うこと。（7.1 製品実現の計画 参照）

製造業者のすべてに適用されるわけではないが、以下に重要な管理項目の例を示す。

7.5.1.1 製造指図及び記録

製造指図及び記録が必要である。

医薬品添加剤の製造方法を記載した管理文書（例えば、製品標準書、製造指図書の原本、製造管理記録の原本等）を作成すること。

製造工程においては、適切な製造指図書の原本の正確な写しを用いて製造指図書を製造部門に発行すること。連続製造工程においては、進行中の工程の設備運転状況が記録されること。

医薬品添加剤の製造ロットごとの記録があり、記録にはロットごとの製造及び管理に関連する全ての情報が含まれること。連続製造工程では、ロット及びその記録が明確であること（例えば、時間又は規定量等に基づいて）。記録の設置場所は異なってもよいが、直ちに検索できること。医薬品添加剤の品質に重大な影響を及ぼすバッチ製造工程及び連続製造工程の記録には以下の内容を含めること。

- ・各工程が完了した日時、又は重要なパラメータの記録
- ・重要な各工程、作業又は管理パラメータごとの実施者及び監督者又は確認者の記録
- ・使用された主要な装置及びラインの記録
- ・トレーサビリティを可能とする原材料の情報、例えば、ロット番号及び原料又は中間体の量、それを添加した時間等の記録
- ・工程内管理の結果の記録
- ・測定が不可能な場合（例えば、連続製造工程）を除き、当該ロットの製造量及び収率の記録
- ・使用前後の包装・表示室の点検の記録
- ・表示に関する管理の記録
- ・医薬品添加剤の製品容器と封の記録
- ・サンプリング実施の記録
- ・不具合、逸脱及びそれらの調査の記録

7.5.1.2 装置の清掃

製造業者は、清掃及び消毒の手順を定め、その効果の根拠を示すこと。複数の製品を製造する工場では、適切な手順の妥当性を示すために、「代表的な製品を用いる手法」（類

似製品群) を利用できる。

清掃及び消毒の手順を文書化すること。手順書には、職員が、再現性のある有効な方法で各種の装置を清掃できるよう十分に詳細な内容を含めること。これらの手順に従っていることを確認した記録があること。

医薬品添加剤の汚染や交叉汚染を防ぐために、装置及び器具類を適切な間隔で清掃し、必要に応じて消毒すること。装置の清掃状況を適切に記録すること。

共用する装置を使用する場合、汚染や交叉汚染の可能性を調査する際に、前の使用状況を特定できることが重要である。(7.5.1.7 装置の使用記録 参照)

キャンペーン生産中に、偶発的なキャリーオーバーがしばしば起こるが、同一医薬品添加剤での連続するバッチ製造の間の清掃は一般的に求められないので、通常そのキャリーオーバーは許容できる。効果的に取り除くことができない残留物が残る製品は、専用装置にて製造すること。

連続製造工程では、装置の清掃の頻度は製造業者が定め、妥当性を示すこと。

7.5.1.3 溶媒、母液及び二次結晶の回収

溶媒を回収し、同じ工程又は別の工程で再使用する場合、再使用又は他の承認された原材料と混合する前に、当該溶媒が適切な基準に適合することを確認すること。

回収可能な量の医薬品添加剤、反応物又は中間体を含む母液又はろ液は頻繁に再使用される。そのような工程は、追跡可能な製造記録又は設備運転記録を作成すること。

7.5.1.4 工程内混合

ロットの均質性を保証するため又は加工を容易にするための、工程内混合は管理し文書化すること。作業の目的がロットの均質性を保証する場合、ロット間で再現性があるように作業すること。

7.5.1.5 工程内管理

工程内検査及び試験は、工程のモニタリング又は実際の検体の分析に基づき所定の場所と時間に実施すること。検体がロットを代表するもので明確に表示されるようサンプリング方法は、文書化すること。

工程内検体はロットの製造に戻さないこと。但し、性状等を目視等によって確認する場合を除く。

工程内試験の結果は、記録し、所定の工程パラメータ又は許容範囲に適合すること。製造指図書では、順守する手順並びに工程管理のための検査及び試験データの限度値について明示すること。結果が規定の限度値を外れた場合の処置を定めること。

工程を継続することの承認が製造部門で行われる場合、訓練を受けた職員が当該試験を実施し、結果を記録すること。

7.5.1.6 包装及び表示

医薬品添加剤を包装する際は、その品質を保持し、すべての容器が正しい表示である

ことを保証する手順にすること。包装及び表示の作業については混同を防止すること。

正しいラベルを印刷、発行し、正しい情報であることを保証する手順を作成すること。この手順には、余剰ラベルが直ちに廃棄又は管理された保管場所に返却されることも規定すること。ロット番号の入った余剰ラベルは廃棄すること。次の包装作業では、必要のない資材がないことを保証するために、包装及び表示の施設を使用する直前に点検すること。

包装ライン上でラベルを貼付する場合、事前に印刷されたバッグに包装する場合、又はタンク車でバルク輸送する場合は、上記の目的を満たすための手順を文書化すること。

7.5.1.7 装置の使用記録

品質上重要な装置の使用は、記録し保管すること。これらの記録により、一連の清掃、設備保守並びに生産活動が特定されることが望ましい。

7.5.2 製造及びサービス提供に関するプロセスバリデーション

製品の試験のみでは起こりうる変動を明らかにするには十分ではないことから、製品品質の保証に重要な因子には、製造工程の適切な設計と管理を含むこと。医薬品添加剤が設定された規格に合致するように、製造工程の各段階を必要な範囲で管理すること。

プロセスバリデーションの概念は、これらの品質保証の目的を満たすための重要な要素である。バリデーションの基礎を提供するため、工程管理に必要とされる工程反応、操作パラメータ、精製工程、不純物及び重要な試験を文書化すること。

主として製薬業界で実施されるバリデーションプログラムは、製造業者では必ずしも実行しなくてもよい。しかし、製造業者は、例えば、工程能力調査、開発時やスケールアップの報告書等を通して、各製造工程が適切な作業であることを保証すること。

7.5.3 識別及びトレーサビリティ

7.5.3.1 トレーサビリティ

品質上の重要な品目、例えば、原料、資材、中間体及び製品は記録を通して明確に識別して追跡できるようにすること。これらの記録は、その医薬品添加剤の上流及び下流の両方に追跡できること。バッチ製造工程で使用した原料の識別はロット番号システム又はその他の適当なシステムにより追跡できること。連続製造工程による医薬品添加剤に使用される原料の識別は原料の特定ロットが工場加工された期間で示すこと。

溶媒を含め原料は、バルクタンクやその他の大きな容器に保管されるときがあり、正確なロットの区別が困難な場合がある。そのような場合においても原材料の使用は製造記録として文書化すること。

7.5.3.2 検査及び試験の状態

原料、資材、中間体及び製品を含む品質上の重要な品目の検査状況を識別するシステムがあること。試験の状況を明確に識別できるようにすること。連続的に供給される原材料はこれらの要求事項を満たすために特別な配慮を行うこと。

7.5.3.3 表示

医薬品添加剤の包装表示は輸送と安全対策を含めて、国内及び国際的な法規制要求事項に従わなければならない。表示には少なくとも以下の項目を含めること。

- ・ 医薬品添加剤の名称及び該当する場合はそのグレード
- ・ 医薬品添加剤の製造業者や販売業者名
- ・ ロット番号
- ・ 該当する場合は、特別な保管条件

7.5.4 顧客の所有物

製造業者は医薬品添加剤に配合することを目的に顧客からの支給原材料の検証、保管及び維持に関する手順を制定し、維持すること。製造業者による検証は基準にあった原材料を供給するという顧客の責任を減免するものではない。紛失、損傷又はその他の使用に適さない原材料は記録して顧客に報告すること。この場合、容認できる処分法及び交換手順を整えること。また、製造業者は顧客から供給されたその他の固定資産及び知的財産（例えば、試験機器、試験方法及び規格）を守る規定を設けること。

7.5.5 製品等の保管

7.5.5.1 取扱い及び保管

医薬品添加剤、中間体及び原料は、それらを識別し、品質及び純度に影響しない適切な温度、湿度及び光の条件で、取り扱い、保管すること。原料（例えば、酸類、その他の腐食性物質又は爆発物）又は医薬品添加剤の戸外での保管は、その容器が内容物の劣化や汚染から適切に保護でき、表示ラベルが判読可能で、開封又は使用する前に十分に清掃されれば容認される。

保管条件がそれらの品質に重大な影響を及ぼす場合は、その保管条件の記録を保存すること。

7.5.5.2 包装システム

医薬品添加剤の包装システムは以下の事項を含めること。

- ・ 文書化した規格及び検査又は試験方法
 - ・ 容器を再利用する場合の洗浄手順
 - ・ 直接の包装、容器の封
 - ・ 輸送及び貯蔵時の医薬品添加剤の劣化及び汚染防止効果のある容器
 - ・ 医薬品添加剤と相互作用のない又は汚染させない容器
 - ・ 容器と栓を保護し、汚染、破損又は劣化のリスクを最小限にし、混同（例えば、異なった規格であるが外観の似ている容器間）を避けるための保管及び取り扱い手順
- 医薬品添加剤の容器を再利用する場合は、以前のラベルを取り除くか読めなくすること。同じ医薬品添加剤にだけ容器を繰り返し使用する場合は、以前のロット番号を完全に消すこと。

7.5.5.3 出荷及び配送

製造業者は製品の識別とトレーサビリティを確保すること。製造業者は出荷した製品の配送記録を保存すること。これらの記録は、必要に応じて検索を容易にするために、ロットごとにその製品が出荷された場所と顧客名、出荷量及び出荷日を特定すること。

製造業者は最終試験検査後の製品の品質を維持すること。この状態は製品が出荷された場所まで維持すること。医薬品添加剤は品質保証期間やリテスト期間内に供給すること。

7.6 測定装置及び監視装置の管理

品質上重要である測定装置及び試験装置は、コンピュータ化システムを含めて校正して保守をすること。これには試験室で使用する装置と同様に工程内で使用する機器も含めること。管理プログラムは、制定した文書化プログラムに従って適当な間隔で機器及び装置の標準化又は校正を含めること。このプログラムには、個別の指図、スケジュール、真度と精度の限度値及び真度や精度限界が不適合の場合の是正措置の規定を含めること。校正の基準は、必要に応じて認定された国家標準又は公定書基準まで追跡できること。

設定した規格に不適合の機器及び装置は使用しないこと、また重要な装置の場合は、前回校正以降に当該装置を用いて製造された製品の品質への影響を評価し、所要の措置をとることも検討すること。重要な装置の最新の校正状態は、使用者が確認できるようにすること。

8 評価、分析及び改善

8.1 一般

製造業者は、医薬品添加剤が顧客要件に適合していることを実証すること、並びにこの基準の品質マネジメントシステムに適合することを保証するために、必要なモニタリング、評価及び改善の行動を計画して実施すること。

製造業者は、製品及び工程の傾向の調査と分析を通して改善のための機会を見極めること。

8.2 モニタリング及び評価

8.2.1 顧客満足

製造業者は、顧客満足度を判定する調査活動を確立すること。そのような調査には、顧客の苦情、医薬品添加剤の返品及び顧客からのフィードバックが含まれる。この情報は、継続的な顧客満足度の改善に利用すること。

8.2.2 内部監査

製造業者は、内部品質監査を実行すること。品質活動が計画的で、品質マネジメントシステムの下で有効に行われているか否かを判定すること。監査は活動の重要性と状況に基づいて計画すること。監査とフォローアップは文書化した手順に従って行うこと。

監査結果は、被監査部門の責任者と議論し文書化すること。被監査部門の責任者は指摘された不適合については是正措置を講じること。

8.2.3 プロセスのモニタリング及び評価

製造業者は、製造と品質マネジメントシステムのプロセスを適切に管理するために必要な試験と評価を特定すること。医薬品添加剤の品質に重要な場合には、プロセスが管理された状態にあることを検証する技術を確立すること。

計画した結果から逸脱が生じた場合、医薬品添加剤を要求事項に適合させるための是正措置を取ること。

プロセスの品質特性やプロセス不良のような重要な指標に基づく定期的な照査を改善の必要性を判定するために実施すること。

8.2.4 製品のモニタリング及び評価

製造業者は、製品が常に規格に適合していることを保証するための試験方法と手順を定めること。

分析法は、目的に適合すること。その分析法は、最新版の薬局方、又は一般に認められた品質基準に含まれるものでもよい。しかし、その方法は、公定書等で定められた方法でなくてもよい。

製造業者は、自社の製品が公定書等に適合することが必要ならば、以下の要件を満たすこと。

- ・公定書等によらない分析試験が公定書等の方法と同等であることを示すこと。
- ・それは適用される通則や通知に適合すること。

8.2.4.1 試験室の管理

試験室では、規格及び基準との一致を保証するために必要な試験から得られるすべてのデータの管理を行うこと。例えば、以下の内容を含めること。

- ・検体名、ロット番号又は独自のコード及び検体採取日
- ・各試験方法の参考文献
- ・試験機器からのグラフ、クロマトグラム、チャート、スペクトルを含めた各試験を保証する生データの記録
- ・試験に関連して実施した計算の記録
- ・試験結果と制定した規格との比較
- ・各試験の実施者及び試験実施日の記録

試験室の試薬及び試液の調製に関する文書化した手順があること。購入した試薬及び試液は適切な名称、濃度及び使用期限等を表示すること。試液の調製においては、その試液の名称、調製日及び使用した物質の量の記録を保管すること。滴定液は、社内で定めた方法又は標準品を用いて標定すること。その標定の記録は保管すること。

標準品が適切に保管されていること、また供給業者からの分析証明書があれば、受入れ時に試験をする必要はない。二次標準品は適切に調製して確認し、試験を行い、承認

して保管すること。標準品に対する二次標準品の適合性のための文書化した手順があること。再評価期間は二次標準品に対して定め、各ロットを試験計画書又は手順書に従って定期的に再認定すること。

8.2.4.2 製品の試験及び出荷

医薬品添加剤が製品規格に適合していることを確認する製品の試験は、ロットごとに実施すること。試験結果及び適切な製造記録等は、製品の出荷判定よりも前に評価すること。品質部門は、製品の出荷判定に責任を負うこと。

連続工程によって製造される医薬品添加剤に関して、その医薬品添加剤が製品規格に適合していることの保証は、工程内試験の結果又はその他の工程管理記録を通じて行われてもよい。

8.2.4.3 規格外試験結果

規格外試験の結果は、手順書に従って調査し、文書化すること。

最初に実施した試験結果が調査によって誤りであることが証明された場合に限り、最初の試験結果を再試験検体の結果に置き換える事ができる。

統計分析を実施する際は、最初に実施した試験と再試験の両方のデータを含めなければならない。規格外試験を実施した場合は、どの統計的手法を用い、どのような状況下であったかを明確に分るように記録すること。

これらの原則は、採取された検体が原材料を代表していないと疑われる場合にも適用される。

8.2.4.4 参考品

医薬品添加剤の参考品をロット毎に保管すること。その保管期間は品質保証期間又はリテスト期間に対して適切に設定すること。参考品は適切な施設で保管すること。参考品は、製品規格試験を少なくとも2回実施できる量とすること。

8.2.4.5 試験成績書

製造業者は、医薬品添加剤のロット毎に製品規格に対する試験成績書を作成すること。

8.2.4.6 不純物

可能であれば、製造業者は不純物を同定し、適切な許容限度を設定することが望ましい。その許容限度は、適切な安全データ、公定書又はその他の要求事項に記載された許容限度及び適切な GMP 考慮事項に基づくこと。不純物が設定した許容限度を超えないように製造工程を適切に管理すること。

多くの医薬品添加剤は有機溶媒を用いて抽出や精製が行われている。これらの残留溶媒は、通常、乾燥によって除去されるが、必要に応じて医薬品添加剤の規格には、残留溶媒の試験と許容限度を含めることが望ましい。

8.2.4.7 安定性

多くの医薬品添加剤は安定しており、安定性を保証するための広範な試験を必要としない一方で、医薬品添加剤の安定性は製剤全体の品質に寄与する重要な要素である。

長期間販売されている医薬品添加剤については、過去の実績を安定性の保証に用いることができる。

過去の実績がない場合には、医薬品添加剤の安定性を判断するために設計された試験や評価のプログラムを手順に従い実施すること。上記の安定性試験や評価の結果を適切な保管条件及び品質保証期間やリテスト期間の決定に用いること。試験のプログラムには、以下を含めること。

- ・ロット数、試料量及び試験間隔
- ・試験のための試料の保管条件
- ・安定性評価に適切な試験方法
- ・可能であれば、市場の容器と同等な機能を有する容器での保管

一部の医薬品添加剤は、異なったグレード（例えば、様々な分子量の重合体又は異なる単量体比、異なる粒子径又はかさ密度等）が市販されており、他の医薬品添加剤との混合物もある。これら医薬品添加剤は、製品グループ内で他の医薬品添加剤と非常に似通っていることがある。一部の成分のわずかな量の違いが、ある製品では、他の製品との唯一の重要な差異になることがある。これらの種類の医薬品添加剤では、類似の医薬品添加剤の安定性を判断するには、「モデル製品」アプローチが適切な場合がある。この種の安定性試験では、評価製品群における安定性の再現を期待されるいくつかの「モデル製品」を選択すること。この選択は、科学的に適切であり、文書化されていること。これらの「モデル製品」の安定性試験から得られたデータは類似製品における理論上の安定性の決定に使用できる。

8.2.4.8 品質保証期間／リテスト期間

品質保証期間又はリテスト期間は、医薬品添加剤毎に設定すること。

8.3 不適合品の管理

規格に適合しない原料、中間体又は製品は、明確に区分し、使用又は出荷を防ぐよう管理すること。不適合品の記録を保管すること。不適合品が発生した原因を特定するために調査すること。調査結果は文書化され、再発防止策を講ずること。

医薬品添加剤の回収方法及び記録方法を定めた手順書があること。

不適合品の評価とその後の処理の手順書があること。不適合品について、次の項目の可能性を判断するために手順に従って再検討すること。

- ・特定の要求項目に合致させるための再加工／再処理
- ・顧客の同意による受入れ
- ・他用途へのグレード変更
- ・廃棄

8.3.1 再加工

再加工は、その方法で医薬品添加剤が製造されてもよい旨を文書化されている場合のみ行うこと。それ以外の全てのケースでは、8.3.2 再処理に従うこと。

8.3.2 再処理

再処理は、医薬品添加剤の品質に対するリスクを文書化し、品質部門による承認を受けた後に実施すること。必要に応じてリスクアセスメントを行う際に、次のことを考慮すること。

- ・再処理の結果として生じる新たな不純物
- ・再処理を管理するための追加試験
- ・記録とオリジナルロットへのトレーサビリティ
- ・再処理された医薬品添加剤の適切な許容基準値
- ・安定性への影響又は再評価期間の妥当性
- ・医薬品添加剤の適格性（性能）

医薬品添加剤を再処理する必要があると確認された場合は、再処理を行わなければならない原因の調査と再処理した製品の評価を行うこと。当該ロットが設定された製品規格と特性に適合することを保証するために、通常の製品と再処理した製品との品質の同等性についても評価し、文書化すること。

製品規格に適合しないロットの医薬品添加剤を他の適合したロットに混合してはならない。

8.3.3 返品

返品された製品は、品質部門がそれらの品質評価を完了するまで識別して区分保管すること。返品された製品を保管、試験、再加工又は再処理するための手順があること。返品された製品の記録は保管し、記録に医薬品添加剤の名称とロット番号、返品理由、返品量及び最終的な処理を含めること。

8.4 データの分析

製造業者は、その品質マネジメントシステムの有効性を評価するための手法を開発し、改善するためにデータを使用すること。データは顧客からの苦情、製品品質照査、工程能力指数、内部及び外部の監査結果から得られる。それらのデータの分析はマネジメントレビューの一部として使用できる。（5.6 マネジメントレビュー 参照）

製品の品質特性、顧客からの苦情及び製品の不適合のような重要な指標の定期的な照査は、改善の必要性を判断するために使用することができる。

8.5 改善

8.5.1 継続的改善

製造業者は、製造及び品質マネジメントシステムのプロセスを継続的に改善すること。継続的な改善を行うために、次の指標を評価すること。